

Э.К. Айламазян, О.И. Степанова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели

В обзоре приведены современные данные об изменении морфофункциональных свойств трофобласта в течение беременности, влиянии цитокинов, продуцируемых клетками микроокружения, в т.ч. лейкоцитами матери, на функциональное состояние трофобласта; описаны особенности взаимодействия трофобласта с клетками иммунной системы матери при физиологической беременности и при беременности, осложненной преэклампсией. Работа поддержана грантом Президента РФ № НШ-131.2012.7, грантом РФФИ № 13-04-00304 А.

Ключевые слова: трофобласт, цитокины, лимфоциты, НК-клетки, макрофаги, преэклампсия.
(Вестник РАМН. 2013; 11: 12–21)

12

Введение

Беременность является уникальным примером существования в одном организме тканей различного генетического происхождения. Имплантация бластоцисты — это результат межклеточных взаимодействий клеток трофобласта с эндометрием матки. Плодовые клетки трофобласта, контактирующие с тканями организма матери, дифференцируются в различные популяции клеток трофобласта, выполняют разнообразные функции при развитии плаценты, испытывают влияние со стороны клеток иммунной системы, в избытке присутствующих при беременности в децидуальной оболочке и плаценте.

Клетки иммунной системы матери играют важную роль в формировании иммунологической толерантности в системе мать—плод, подготовке эндометрия к имплантации бластоцисты, установлении контакта между бластоцистой и эндометрием матки, формировании плаценты и последующем обеспечении адекватного функционирования плаценты и защиты плода от патогенов. Изучение развития плаценты человека сопряжено с труднодоступностью материала, сложностью воспроизведения процессов, происходящих *in vivo*, в условиях *in vitro*. В настоящее время накоплены некоторые знания о закономерностях развития клеток трофобласта и участия клеток иммунной системы в формировании плаценты и взаимодействия

E.K. Ailamazyan, O.I. Stepanova, S.A. Selkov, D.I. Sokolov

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology North-West Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Cells of Immune System of Mother and Trophoblast Cells: Constructive Cooperation for the Sake of Achievement of the Joint Purpose

In the present review modern data about change of morfo-functional properties of a trophoblast during pregnancy, and also about influence of the cytokines produced by cells of a microenvironment, including leucocytes of mother, on a functional state of trophoblast is cited. Features of interaction between trophoblast and immune cells of mother are described within physiological pregnancy and within pregnancy complicated by preeclampsia.

Key words: trophoblast, cytokines, lymphocytes, natural killer cells, macrophages, preeclampsia.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013; 11: 12–21)

с клетками трофобласта. При некоторой патологии беременности, например преэклампсии, наблюдается локальное нарушение функционирования клеток трофобласта и клеток иммунной системы, однако эта область знаний остается еще не достаточно изученной.

Изменение морфофункциональных свойств трофобласта в течение беременности

После адгезии бластоцисты к эндометрию начинается дифференцировка клеток трофобласта, дающей начало 2 типам клеток трофобласта — синцитио- и цитотрофобласту (рис.), различающихся по морфологическим и функциональным характеристикам (табл. 1). Ворсинчатое дерево имеет внешнюю оболочку из синцитиотрофобласта, защищающую цитотрофобласт от прямого контакта с кровью матери [1]. Ворсинчатый цитотрофобласт считается источником стволовых клеток трофобласта, необходимых для роста и регенерации трофобласта, обеспечивает пополнение клеток с инвазивными свойствами. Клетки цитотрофобласта составляют основную массу образующейся в I триместре беременности плаценты. Синцитиотрофобласт представляет собой единую многоядерную структуру, покрывающую плодовые клетки, и первым проникает в матку [2]. Синцитиотрофобласт

содержит большое число лизосомальных гранул с гидролитическими ферментами [3], не обладает пролиферативной функцией и растет за счет клеток цитотрофобласта, находящихся во внутренней полости бластоцисты. Клетки синцитиотрофобласта выполняют трофическую функцию до установления гематотрофного типа питания плодовых клеток, а также выполняют такие функции, как обмен кислородом, питательными веществами между организмом матери и плодом, выведение метаболитов, синтез гормонов и формирование иммунологической толерантности [4].

Основным структурным элементом формирующейся плаценты являются ворсины. Ворсины могут быть незакрепленными и закрепленными за децидуальную оболочку матки. Закрепленные ворсины называются закрывающимися (см. рис.), а структуры в основании их соединения с эндометрием — трофобластическими колонками. Пространственное местоположение клеток трофобласта определяет направление их дифференцировки: в незакрепленных ворсинах цитотрофобласт дифференцируется в синцитиотрофобласт, а в закрывающихся ворсинах — во вневорсинчатый (экстравиллезный) цитотрофобласт с инвазивными свойствами (см. рис.). Контакт с адгезивной поверхностью также стимулирует пролиферацию клеток цитотрофобласта. Из трофобластических колонок распространяются клетки вневорсинчатого цитотрофо-

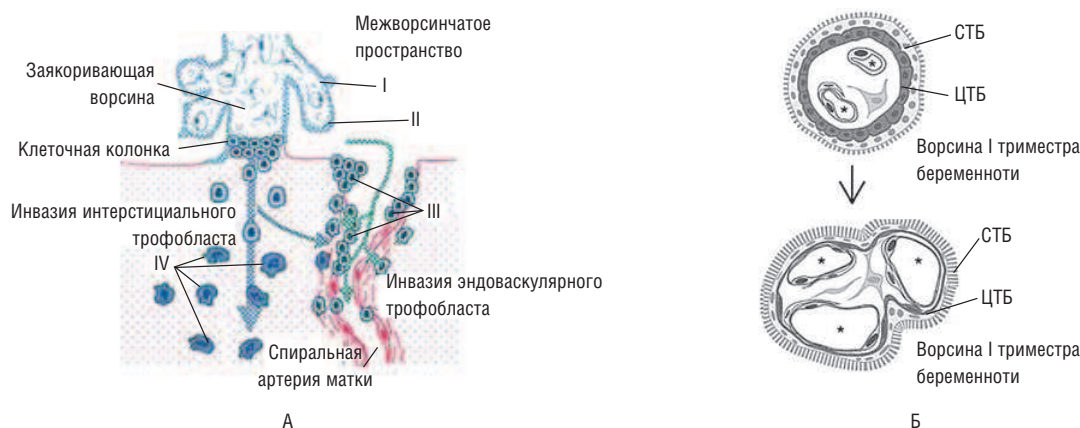


Рис. А. Типы трофобласта: I — цитотрофобласт; II — синцитиотрофобласт; III — эндоваскулярный трофобласт; IV — интерстициальный трофобласт (по Р. Kaufmann, 2003 [7]). **Б.** Строение ворсин в I и III триместре беременности (по М. Могі и соавт., 2007 [8]).

Примечание. * — плодовые капилляры, СТБ — синцитиотрофобласт, ЦТБ — цитотрофобласт.

Таблица 1. Экспрессия рецепторов и секреция цитокинов различными субпопуляциями клеток трофобласта

Субпопуляция клеток трофобласта	Экспрессия рецепторов для цитокинов	Экспрессия адгезионных молекул	Секреция цитокинов
Синцитиотрофобласт	VEGFR-1, IFN γ R1, IFN γ R2, LIFR	Нет данных	IL 10, SDF-1 [17], IL 4, CSF-1, TNF α , IL 1 β , VEGF, VEGF-C [56]
Цитотрофобласт	VEGFR-1, IFN γ R1, LIFR, IL 10R, IL 4R, CXCR4 [17, 30], IGF1R	E-кадгерин, α 6 β 4	IL 10, SDF-1 [17], IFN γ , IL 1 β , IL 4, IGF II, VEGF, VEGF-C [56]
Цитотрофобласт колонок	IFN γ R1, IFN γ R2	α v β ₆ , PECAM-1 [14], α 1 β ₁ , α 5 β ₁ и α 2 β ₁	IGF II, VEGF
Эндоваскулярный цитотрофобласт	LIFR, bFGFR	α 4 β ₁ , α v β ₆ , α v β ₃ , VCAM-1, PECAM-1	VEGF-C [56]
Интерстициальный цитотрофобласт	LIFR	Нет данных	VEGF-C [56]
Вневорсинчатый трофобласт	CCR1 (рецептор MCP-1), VEGFR-1, IFN γ R1, LIFR, CXCR4 [30]	α 5, α 1 β ₁ , α 5 β ₁ , α v β ₃ и VCAM-1 [15]	VEGF, SDF-1 [17], TGF β ₂ [57], RANTES, IGF-I, IGF-II

бласта, среди которых выделяют 2 типа клеток: интерстициальный трофобласт, мигрирующий в строму эндометрия, и эндovasкулярный трофобласт, мигрирующий по просвету сосудов матки. Вневорсинчатый инвазивный трофобласт экспрессирует высокий уровень металлопротеиназ матрикса (ММР) 2, 3, 9 и катепсина [5]. Интерстициальный трофобласт может образовывать отдельные структуры — гигантские клетки (или группы клеток) в строме эндометрия матки [1], имеющие инвазивный фенотип и представляющие последнюю стадию дифференцировки интерстициального трофобласта [5]. Интерстициальный трофобласт экспрессирует LIFR (leukemia inhibitory factor receptor), позволяющий ему мигрировать в децидуальную оболочку [6]. Эндovasкулярный трофобласт участвует в ремоделировании спиральных артерий матки [7], замещая собой эндотелиальную выстилку сосудов. Этот процесс сопровождается экспрессией клетками эндovasкулярного цитотрофобласта адгезионных молекул, характерных для эндотелиальных клеток (ЭК) (см. табл. 1), замещением ЭК сосудов клетками трофобласта за счет Fas- и TRAIL-опосредованной индукции апоптоза ЭК, индукцией Fas- и TRAIL-опосредованного апоптоза гладкомышечных клеток сосудов, что способствует вазодилатации сосудов матки и усилению притока материнской крови к трофобласту [5].

14

К III триместру беременности преобладает терминальный тип ворсин трофобласта [3]. Слой цитотрофобласта ворсин истончается (см. рис.), однако при этом не нарушается его непрерывность на протяжении всего объема ворсин [8]. Синцитиотрофобласт превалирует по объему клеток над цитотрофобластом, контактирует с материнской кровью, образуя васкуло-синцитиальную мембрану [8]. При этом апоптозу подвержены преимущественно клетки цито- и в меньшей степени — синцитиотрофобласта [9].

Важную роль в адгезии и имплантации бластоцисты, проникновении трофобласта в эндометрий и развитии плаценты играют адгезионные молекулы, интегрин, кадгерин, селектины [10]. Е-кадгерин экспрессирован на эпителиальных клетках и клетках бластоцисты и осуществляет межклеточную адгезию посредством гомофильного связывания. При участии молекулы Е-кадгерина происходит адгезия бластоцисты к эндометрию [11]. Эта молекула является характерным маркером клеток цитотрофобласта в плаценте. Экспрессия Е-кадгерина снижается по мере дифференцировки из цито- в синцитиотрофобласт [12]. При дифференцировке из цитотрофобласта в инвазивные клетки вневорсинчатого трофобласта Е-кадгерин также перестает экспрессироваться трофобластом, что сопровождается повышением экспрессии интегрин α_5 на клетках цитотрофобласта и усилением инвазивности клеток цитотрофобласта. Также в адгезии бластоцисты участвуют интегрин α_3 , α_5 , β_1 , β_3 –5, экспрессируемые трофобластом [11]. Лигандами интегрин в эндометрии являются компоненты межклеточного матрикса. Интегрин $\alpha\nu\beta_3$ и $\alpha\nu\beta_5$ являются рецепторами витронектина, $\alpha_4\beta_1$ и $\alpha_5\beta_1$ — рецепторами фибронектина. С коллагеном связываются интегрин $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$ [13]. Интегрин $\alpha_6\beta_4$ имеет родство к семейству белков ламининов [13]. В зависимости от стадии дифференцировки клеток трофобласта экспрессия ими интегрин (см. табл. 1) характеризует модификацию их инвазивной активности вследствие изменения специфического связывания с компонентами межклеточного матрикса. Так, по мере дифференцировки клеток цитотрофобласта в инвазивный вневорсинчатый цитотрофобласт на их поверхности снижается интенсив-

ность экспрессии интегринных комплексов $\alpha_6\beta_4$ [14] при одновременном повышении уровня экспрессии $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$ [14]. Экспрессия интегрин $\alpha_5\beta_1$ цитотрофобластом негативно коррелирует с миграционной активностью трофобласта [15]. Для клеток цитотрофобласта основания колонки характерна экспрессия $\alpha\nu\beta_6$ и PECAM-1 [14]. Также есть сведения об экспрессии клетками колонки интегрин $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$ и $\alpha_2\beta_1$. В условиях *in vitro* показано, что цитотрофобласт колонок экспрессирует интегрин α_1 , α_5 , β_1 . Отмечена секреция ламинина и фибронектина клетками цитотрофобласта колонок в условиях *in vitro*, что способствует адгезии при связывании с интегрин, экспрессируемыми эндометрием матки. Для вневорсинчатого цитотрофобласта характерна экспрессия молекул интегрин $\alpha\nu\beta_3$ и VCAM-1, определяющих инвазивность [14].

Различные популяции клеток трофобласта продуцируют цитокины (см. табл. 1): интерлейкины (IL) 1, 4, 6, 8, 10, 11, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон (IFN) γ , фактор некроза опухоли (TNF) α , трансформирующий фактор роста (TGF) β [16], фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также SDF-1 [17], IGF, RANTES, осуществляющие ауто- и паракринную регуляцию инвазии трофобласта. Кроме того, трофобласт является одним из основных источников ферментов MMP-2, -3, -9 и катепсина [5] в плаценте, обеспечивающих разрушение внеклеточного матрикса при инвазии. С развитием беременности инвазивность цитотрофобласта снижается. В конце беременности вневорсинчатый цитотрофобласт характеризуется сниженной секрецией ММР.

Цитокины, ростовые факторы и ферменты, секретируемые в плаценте клетками трофобласта, клетками плаценты и децидуальной оболочки, оказывают паракринное и аутокринное влияние на функциональную активность трофобласта и их взаимодействие с клетками микроокружения. Эти взаимодействия лежат в основе контроля развития плаценты и поддержания иммунологической толерантности в системе мать—плод.

Влияние цитокинов на функциональное состояние трофобласта

Цитокины, секретируемые клетками микроокружения в зоне маточно-плацентарного контакта, влияют на функциональное состояние клеток трофобласта (табл. 2). Клетки эндометрия секретируют цитокины HGF, bFGF, GM-CSF, IL 1 β , 6, 8. Во время имплантации секреция IL 6 эндометрием усиливается. Децидуальные NK-клетки (dNK) продуцируют IFN γ , IL 1 β , 6, 8; IP-10, MIP-1 α , GM-CSF, PIGF, CSF-1 [16], TNF α , TGF β , лейкоингибирующий фактор (LIF) [16], ангиопоэтины-1 и -2 (Ang-1, Ang-2), VEGF-C [16, 18]. Децидуальные макрофаги секретируют IFN γ , IL 1, 6, 10 [19], VEGF, PIGF, ангиопоэтины, ММР. Плацентарные макрофаги секретируют макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF), VEGF, IL 1, 6, 8, 10, MCP-1 [20, 21], HGF. Децидуальные Т-лимфоциты продуцируют CSF-1, TNF α , IFN γ , TGF β_1 , LIF.

Процесс имплантации в значительной степени зависит от секреции IL 1 β , который является одним из первых цитокинов, участвующих во взаимодействии эндометрия и бластоцисты при инвазии. IL 1 β усиливает адгезивность эндометрия, стимулируя экспрессию этими клетками интегрин β_3 [11]. Также важным цитокином на этапе имплантации, инвазии и при децидуализации эндометрия

Таблица 2. Влияние некоторых цитокинов на функциональную активность клеток трофобласта

Цитокин	Источник цитокина	Влияние цитокина на функции клеток трофобласта
IL 1 β	Эндометрий, цитотрофобласт, децидуальные макрофаги [36], синцитиотрофобласт, цитотрофобласт [36], плацентарные макрофаги [20, 21], децидуальные CD8+ Т-клетки [58]	Стимулирует инвазию [11], миграцию [24, 31]
IL 6	Цитотрофобласт, эндометрий [10], децидуальные макрофаги [21], плацентарные макрофаги [20, 21], децидуальные CD8+ Т-клетки [58]	Стимулирует миграцию [32]
TNF α	Макрофаги, трофобласт, децидуальные CD8+ Т-клетки [58]	Снижает жизнеспособность [59]; ингибирует миграцию [11]
IFN γ	Децидуальные макрофаги [60], dNK-клетки [16], децидуальные CD8+ Т-клетки [58]	Ингибирует миграцию [11]
IL 12	Макрофаги, дендритные клетки, децидуальные CD8+ Т-клетки [58]	Ингибирует инвазию, стимулирует продукцию IFN γ
TGF β	dNK-клетки [18], трофобласт	Ингибирует дифференцировку в синцитиотрофобласт ворсин и стимулирует формирование закорячивающих структур [28], ингибирует миграцию [27]
IL 11	Эндометрий (максимален после имплантации) [34], цитотрофобласт	Ингибирует миграцию [34], стимулирует миграцию [4]
IL 10	Децидуальные макрофаги [60], плацентарные макрофаги [20, 21], трофобласт [61], децидуальные CD8+ Т-лимфоциты [58]	Поддерживает жизнеспособность [23], аутокринный ингибитор продукции MMP-9, ингибирует инвазию
IL 4	Трофобласт [62], плодовые эндотелиальные клетки, Т-лимфоциты [60]	В сочетании с TNF α стимулирует продукцию тимического стромального лимфопоэтина, который стимулирует пролиферацию и инвазию трофобласта [63]
IL 13	Цитотрофобласт и синцитиотрофобласт I триместра беременности, активированные Т-лимфоциты [64]	Нет данных
LIF	Эндометрий [10, 11], трофобласт [4, 31]	Стимулирует пролиферацию и миграцию [4]
HGF	Эндометрий	Антиапоптотическое действие, стимулирует миграцию [4], пролиферацию [14], инвазию
EGF	Трофобласт, децидуальная оболочка [11]	Антиапоптотическое действие на клетки цитотрофобласта [12], стимулирует дифференцировку клеток трофобласта [11, 27, 28], миграцию [4, 65], пролиферацию [11, 27], инвазию [11]
IGF-I, IGF-II	Фибробласты, вневорсинчатый цитотрофобласт, инвазивный цитотрофобласт	Стимулирует дифференцировку клеток трофобласта [28]; пролиферацию [27], миграцию и инвазию, снижает экспрессию $\alpha_5\beta_1$ трофобластом [15]
SDF	Трофобласт [17, 25, 30]	Поддерживает жизнеспособность, стимулирует пролиферацию и миграцию [25]
PDGF	Эндотелиальные клетки, моноциты	Стимулирует пролиферацию [27]
bFGF	Трофобласт, эндометрий, эндотелиальные клетки [27]	Стимулирует дифференцировку и пролиферацию [27]
PlGF	Децидуальные макрофаги, трофобласт, эндотелиальные клетки при активации	Поддерживает жизнеспособность [23], пролиферацию [14]
VEGF-A	Децидуальные макрофаги, плацентарные макрофаги [20, 21, 66], трофобласт, эндотелиальные клетки	Стимулирует пролиферацию [14], стимулирует экспрессию интегринов $\alpha v \beta_3$ [26]
VEGF-C	dNK-клетки [18], трофобласт [56]	Повышает устойчивость против цитотоксичности NK-клеток [16, 67]
GM-CSF	Трофобласт, большие гранулярные лимфоциты эндометрия [4]	Стимулирует дифференцировку клеток трофобласта [4, 28]; пролиферацию [4]
M-CSF (CSF-1)	Плацентарные и децидуальные макрофаги, синцитиотрофобласт, децидуальные NK-клетки	Стимулирует дифференцировку клеток трофобласта в синцитиотрофобласт [28]
MCP-1	Плацентарные и децидуальные макрофаги [68], трофобласт	Нет данных
IP-10	Стромальные клетки эндометрия [31], моноциты	Стимулирует миграцию [32]
IL 8	Эндометрий, плацентарные и децидуальные макрофаги [43], эндотелиальные клетки [59], децидуальные CD8+ Т-клетки [58]	Стимулирует миграцию, жизнеспособность [24], экспрессию интегринов α_1 и β_5 , продукцию MMP и инвазию [69]

является LIF. LIF участвует в стимуляции имплантации, в т.ч. через усиление секреции простагландина E₂ [22], который способствует адгезии бластоцисты и дальнейшей децидуализации. В I триместре беременности все типы клеток трофобласта экспрессируют рецептор LIF. Экспрессия самого LIF отмечается в эндометрии. Инвазии клеток трофобласта способствуют EGF [11], HGF.

Поддержанию жизнеспособности клеток трофобласта способствуют IL 10 и PlGF [23], IL 1 β — опосредованно, путем стимуляции секреции IL 8 эндометрием [24], а также SDF, оказывая антиапоптотическое действие [25]. TNF α ингибировал рост первичной культуры клеток трофобласта [26], тогда как на культуру клеток хориокарциномы Jeg-3 не оказывал влияния. EGF препятствует апоп-

тозу цитотрофобласта и не влияет на жизнеспособность синцитиотрофобласта [12]. HGF препятствует апоптозу клеток трофобласта [14].

Дифференцировку клеток трофобласта контролируют цитокины EGF [11, 27], GM-CSF [4], bFGF [27]. Установлено, что факторы EGF, hCG, M-CSF, GM-CSF, IGF-I стимулируют дифференцировку цитотрофобласта в направлении ворсинчатого цитотрофобласта, тогда как TGF β способствует формированию закрывающих структур трофобласта [28]. LIF способствует образованию синцитиотрофобласта из цитотрофобласта [29].

Стимулирующее действие на миграцию трофобласта оказывают цитокины HGF, EGF, IL 11, LIF [4], SDF [17, 25, 30], IL 1 β [31], IL 6, IP-10 (CXCL10) [32], IL 8 [24]. Напротив, ингибирующим действием на миграцию трофобласта обладают IFN γ [11, 33], TGF β [27], TNF α в условиях *in vitro* [11], IL 11 [34]. IGF-I стимулирует миграцию трофобласта, в т.ч. посредством индукции интернализации $\alpha_5\beta_1$ [15]. Пролиферацию клеток трофобласта стимулируют EGF [11, 27], HGF, VEGF, PlGF [14], LIF, GM-CSF [4], PDGF, bFGF [27], SDF [25].

Цитокины также контролируют секреторную активность клеток трофобласта. IL 6 стимулирует продукцию ими MMP-2 и -9 [4], HGF, TNF α усиливают продукцию коллагеназ трофобластом; M-CSF также стимулирует продукцию MMP-9. TNF α усиливает секрецию VEGF трофобластом [26], что способствует поддержанию жизнеспособности и функциональной активности клеток трофобласта в I триместре беременности. IL 1 β стимулирует секрецию трофобластом MMP-9 [11] и LIF [4, 31]. В свою очередь, воздействие LIF на трофобласт стимулирует секрецию тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ (TIMP)-1 и -2 [6], что может ингибировать инвазию трофобласта. IFN γ подавляет продукцию MMP-2 трофобластом [33]. В условиях *in vitro* показано, что IL 12 оказывает подавляющее действие на секрецию клетками хориокарциномы MMP-2 и -9 и стимулирующее — на продукцию TIMP-1, однако механизм этого влияния остается невыясненным. В ингибировании пролиферации и инвазии трофобласта также может принимать участие TGF β [11] благодаря стимуляции TIMP и снижению активности MMP-9. За счет вышеупомянутого эффекта TGF β может быть одним из медиаторов нарушения инвазии трофобласта при гестозе [11].

В настоящее время механизмы переключения экспрессии интегринов клетками трофобласта по мере их дифференцировки остаются недостаточно изученными. Показано, что экспрессия α_5 , α_1 и *HLA-G* ассоциирована с экспрессией IL 1 β [31], что может указывать на участие данного цитокина в дифференцировке трофобласта. На клетках трофобласта линий TCL-1 и Jeg-3 было доказано участие TNF α и VEGF [26] в повышении уровня экспрессии интегринов $\alpha\beta_3$ клетками трофобласта. Установлено, что VEGF стимулирует активность агрегации $\alpha\beta_3$ [26]. Интегрин $\alpha\beta_3$ обычно экспрессируется на ЭК, но при дифференцировке вневорсинчатого цитотрофобласта колонки в эндovasкулярный трофобласт его экспрессия является важным механизмом в ремоделировании спиральных артерий, в частности — в образовании стыков между ЭК спиральных артерий матки и инвазирующим трофобластом. Установлено, что LIF ингибирует экспрессию мРНК интегрин β_4 в первичной культуре клеток трофобласта [6], что может указывать на стимулирующее действие LIF на дифференцировку трофобласта в направлении инвазивного цитотрофобласта. При участии TGF β происходит усиление экспрессии интегри-

нов α_1 , α_5 , $\alpha\beta$, определяя его ингибирующее действие на миграцию трофобласта.

Основными продуцентами цитокинов в зоне маточно-плацентарного контакта являются клетки иммунной системы как со стороны матери, так и со стороны плода. Установлено, что 40% клеток децидуальной оболочки представлено лейкоцитами матери. Из них до 70% составляют NK-клетки, 20–30% — макрофаги, до 10% — Т-клетки [20, 35]. Эти клетки контролируют децидуализацию эндометрия и функциональную активность трофобласта не только за счет продукции цитокинов, но также путем лиганд-рецепторных взаимодействий.

Взаимодействие трофобласта с клетками иммунной системы

Клетки иммунной системы матери играют важную роль в дифференцировке и инвазии клеток трофобласта в эндометрий матки. Децидуальные NK-клетки и макрофаги расположены вдоль спиральных артерий матки и являются основными источниками цитокинов в децидуальной оболочке матки [5, 18]. Показано, что, несмотря на способность NK-клеток секретировать цитокины IFN γ , TNF α и TGF β , ингибирующие инвазию трофобласта, секреторные факторы децидуальных NK-клеток могут стимулировать миграцию вневорсинчатого трофобласта, например, за счет IL 1 β , 6, 8, IP-10, LIF [16, 24, 36]. Также децидуальные NK-клетки стимулируют секрецию трофобластом MMP-9 и снижают уровень апоптоза клеток трофобласта [37]. Однако в контроле секреции цитокинов NK-клетками, вероятно, принимают участие и другие молекулы, секретируемые трофобластом (какие именно — на сегодняшний день остается неясным). Так, установлено, что при контакте NK-клеток периферической крови с клетками трофобласта снижается экспрессия внутриклеточного TNF α NK-клетками, однако этот эффект независим от экспрессии молекулы локуса *HLA-G*. Децидуальные NK-клетки обладают повышенной способностью к секреции IFN γ по сравнению с NK-клетками крови. Секретция NK-клетками и макрофагами IFN γ ингибирует миграцию трофобласта, ограничивая его внедрение в эндометрий. Этот эффект особенно важен в III триместре беременности и способствует ингибированию инвазии трофобласта. Ингибирующий эффект IFN γ на инвазию трофобласта в децидуальную оболочку происходит за счет снижения активности MMP-2 и -9 [33, 38].

Цитотоксические CD8+ Т-клетки децидуальной оболочки секретируют IFN γ , IL 1, 2, 6, 8, 10, 12 и TNF α и таким образом принимают участие в регуляции инвазии клеток трофобласта. На поздних сроках беременности IFN γ и TNF α , секретируемые CD8+ Т-клетками, участвуют в ограничении инвазии трофобласта. Цитотоксические эффекты CD8+ Т-клеток по отношению к клеткам плода также вносят вклад в ограничение миграции и инвазии трофобласта.

CD4+ Т-лимфоциты в децидуальной оболочке выполняют функцию поддержания иммунологической толерантности при физиологическом течении беременности. Опосредованно (через дендритные клетки) CD4+ Т-лимфоциты могут контролировать активность цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов в децидуальной оболочке при физиологической беременности. Содержание Т-регуляторных клеток в децидуальной оболочке намного больше, чем в эндометрии небеременных женщин, а в периферической крови, наоборот: содержание

Т-регуляторных клеток больше у небеременных женщин по сравнению с беременными. Это указывает на преимущественную миграцию Т-регуляторных клеток в децидуальную оболочку при наступлении беременности [39]. При контакте с клетками трофобласта *in vitro* продемонстрирована специфическая активация CD8+ Т-регуляторных клеток. Активированные в результате взаимодействия с трофобластом CD8+ Т-регуляторные лимфоциты обладают свойствами повышенной секреции IL 10, отсутствия секреции IFN γ и TGF β , высокой экспрессии CD28, отсутствия экспрессии FasL. Кроме того, они не обладают цитотоксической активностью. Их действие может быть направлено на коррекцию анти-телозависимого иммунного ответа при беременности. Т-регуляторные клетки (CD4+ и CD8+) в целом играют важную роль в поддержании толерантности матери по отношению к плоду за счет секреции IL 10 и TGF β [40], которые снижают цитотоксичность CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток в отношении клеток трофобласта, увеличивая их жизнеспособность. Особенно велика активность этих клеток в I триместре беременности при имплантации бластоцисты в эндометрий матки [41].

Децидуальные макрофаги, являясь одним из источников IL 10, а также за счет повышенной продукции CCL18, CD209, IGF-1 в I триместре беременности вносят вклад в формирование иммунологической толерантности [35]. Плацентарные макрофаги, помимо этого, стимулируют рост и дифференцировку трофобласта.

Плацента является уникальным примером иммунологической толерантности материнских клеток в отношении полуаллогенных тканей плода. Механизмы реализации иммунологической толерантности при физиологической и патологической беременности остаются в настоящее время недостаточно изученными, хотя показано участие некоторых молекул в этих процессах. Одним из механизмов индукции иммунологической толерантности при беременности является продукция трофобластом неклассической молекулы локуса *HLA-G*. В результате альтернативного сплайсинга образуется 4 мембранных изоформы молекул локуса *HLA-G* и 3 растворимых. Показано, что усилению экспрессии клетками трофобласта молекулы локуса *HLA-G* способствует воздействие LIF. Важной чертой растворимых форм молекул является димеризация [42], поскольку показано, что димеры обладают большей активностью по сравнению с мономерной формой молекулы [43]. Все изоформы имеют одинаковое функциональное назначение [42]. Экспрессия *HLA-G* на трофобласте стимулируется воздействием прогестерона, IL 10. Рецепторы молекул локуса *HLA-G* экспрессированы на NK-клетках, цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитах и CD4+ Т-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах, дендритных клетках [42, 43]. Молекула локуса *HLA-G* подавляет цитотоксическую и пролиферативную активность NK-клеток, цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, стимулирует формирование Т-регуляторных клеток, оказывает влияние на созревание и функции антигенпрезентирующих клеток [42]. При взаимодействии с трофобластом через молекулы локуса *HLA-G* дендритные клетки снижают экспрессию костимулирующих молекул, повышают секрецию IL 6 и 10, снижают секрецию IL 12 и TNF α , способствуют дифференцировке Т-регуляторных клеток [42, 44]. На самих дендритных клетках также отмечена экспрессия молекул локуса *HLA-G*, усиливающаяся при действии IL 10, продукция которого при физиологической беременности децидуальными макрофагами повышена. Повышенная экспрессия молекул локуса *HLA-G* дендритными клетками способствует формированию иммуно-

логической толерантности [42]. Установлено, что молекула локуса *HLA-G* способна стимулировать секрецию цитокинов IFN γ , G-CSF, IL 1, 6, 8 децидуальными NK-клетками [16, 43] и IL 1, 6, 8 и TNF α децидуальными макрофагами [43], снижать секрецию TNF α NK-клетками. Поскольку секреция вышеупомянутых цитокинов при имплантации и на ранних сроках беременности определяет проникновение трофобласта в эндометрий и развитие плаценты, макрофаги и NK-клетки могут способствовать инвазии трофобласта в присутствии *HLA-G*. Растворимая форма *HLA-G*, секретируемая трофобластом, стимулирует пролиферацию dNK [16]. На Т-лимфоциты растворимая форма *HLA-G* оказывает ингибирующее действие, преимущественно подавляя активность CD8+ клеток по сравнению с CD4+ клетками и способствуя, таким образом, секреции противовоспалительного спектра цитокинов.

Другим механизмом формирования иммунологической толерантности в отношении клеток плода является экспрессия молекулы CD200 клетками трофобласта. Все 4 известных изоформы CD200R экспрессируются в плаценте. Взаимодействие CD200 с рецепторами CD200R, экспрессированными в т.ч. на дендритных клетках, способствует дифференцировке последних, приводящей к индукции толерантности посредством формирования пула Т-регуляторных клеток [45]. Также наличие CD200 на трофобласте определяет преимущественную активацию лимфоцитов типа Th₂, что способствует физиологическому развитию беременности [39].

Молекулы семейства рецепторов B7 вовлечены в формирование адаптивного иммунного ответа и формирование иммунологической толерантности при трансплантации тканей, а также при беременности. В плаценте, в частности в ворсинчатом и вневорсинчатом цитотрофобласте, а также синцитиотрофобласте, на протяжении всей беременности отмечается высокая экспрессия молекулы B7-H1 (PD-L1, CD274). Экспрессия B7-H1 трофобластом выше во II и III триместре беременности по сравнению с I. Экспрессия B7-H1 клетками трофобласта стимулируется цитокинами EGF и IFN γ . Также стромальные клетки децидуальной оболочки, основную массу которых составляют макрофаги и дендритные клетки, экспрессируют B7-H1 [46]. Лигандом B7-H1 служит молекула PD-1 (CD279), располагающаяся на децидуальных Т-клетках [47]. Взаимодействие B7-H1/PD-1 вызывает снижение интенсивности секреции IFN γ и TNF α Т-лимфоцитами [46, 47]. Блокада CD274/CD279 взаимодействия приводит к повышенному апоптозу, снижению содержания Т-регуляторных клеток в плаценте и увеличению числа Th₁₇-лимфоцитов, что нарушает толерантность в системе мать—плод [48].

Нарушение функциональной активности клеток трофобласта при гестозе

До настоящего времени гестоз остается одним из самых тяжелых осложнений беременности. Перинатальная смертность при данной патологии в 3–4 раза превышает аналогичный показатель по сравнению со здоровыми женщинами [49]. Несмотря на интенсивное изучение патологических изменений в организме беременных, сопровождающих развитие гестоза, в настоящее время не представляется возможным выделить пусковой механизм его развития. При беременности, осложненной гестозом, наблюдают изменения популяционного состава лимфоцитов в плаценте, изменение секреторной и функциональной активности клеток плаценты и функциональной

активности клеток трофобласта. Механизмы межклеточных взаимодействий при этом остаются малоизученными.

Нарушение ангиогенеза в плаценте, недостаточное развитие сосудистой сети и нарушение инвазии трофобласта приводят к недостаточной оксигенации плаценты, гипоксии плода и замедленному его развитию. При гестозе показано снижение экспрессии MMP-2 ЭК фибробластами промежуточных ворсин и во внеклеточном матриксе плаценты [49], что может быть следствием сниженной активности трофобласта и недостаточной его инвазии. В условиях *in vitro* отмечено, что в присутствии сыворотки периферической крови, полученной от беременных женщин с гестозом, нарушается инвазия трофобласта [50]. Полагают, что недостаточная инвазия трофобласта в эндометрий матки может быть связана с нарушением экспрессии адгезионных молекул эндovasкулярным трофобластом при ремоделировании спиральных артерий. При гестозе наблюдается высокая экспрессия клетками трофобласта $\alpha_5\beta_4$ и слабая экспрессия $\alpha_1\beta_1$, что свидетельствует о низкой дифференцированности цитотрофобласта. Неглубокая инвазия трофобласта в эндометрий при гестозе сопровождается повышенной экспрессией E-кадгерина цитотрофобластом децидуальной оболочки. Экспрессия указанных молекул при физиологическом течении беременности характеризует цитотрофобласт с низкой инвазивностью. Значительно сниженная при гестозе экспрессия и секреция HGF эксплантами плацент, по сравнению с физиологической беременностью, также может вносить вклад в нарушение инвазии трофобласта при беременности, осложненной гестозом. Кроме того, при данном состоянии имеет место повышенная экспрессия в плаценте и децидуальной оболочке белка, связывающего IGF (IGFBP-1), а также повышенное содержание его в сыворотке беременных. Увеличение продукции IGFBP-1 при этой патологии является одним из механизмов нарушения инвазии трофобласта, поскольку IGFBP-1 ограничивает инвазию [51].

Усиление экспрессии ICAM-1 на клетках трофобласта при гестозе обеспечивает миграцию в плаценту лейкоцитов матери. Вследствие этого развитие гестоза характеризуется местным воспалением с участием мононуклеаров в плаценте. Наблюдается повышенный уровень депонирования фибрина в плаценте при участии макрофагов и скоплении их вокруг спиральных артерий матки [35]. В условиях *in vitro* показано, что децидуальные макрофаги обладают повышенной секрецией TNF α и подавляют инвазию трофобласта [35, 52]. Также TNF α ингибирует продукцию трофобластом важного для формирования фетоплацентарного контакта хорионического гонадотропина и принимает участие в нарушении синцитиализации трофобласта. Эти негативные эффекты активации макрофагов могут быть «отменены» IL 10 [52], однако при гестозе зафиксировано сниженное содержание IL 10 в сыворотке беременных и сниженная его экспрессия в ворсинах трофобласта.

При гестозе децидуальные NK-клетки и лимфоциты секретируют повышенное по сравнению с физиологической беременностью количество IL 1, 2, IFN γ при одновременном снижении секреции IL 5 и 10. Преобладание провоспалительных цитокинов ведет к активации плацентарных и децидуальных макрофагов. Повышенная экспрессия IFN γ в плаценте при гестозе при сниженной экспрессии его рецепторов может способствовать нарушению функциональной активности трофобласта. Поскольку IFN γ участвует в терминеции чрезмерной инвазии трофобласта во II и III триместре беременности, повышение содержания его в децидуальной оболочке при

гестозе [53] нарушает инвазию трофобласта в эндометрий [33]. Кроме того, в плаценте отмечается сниженная экспрессия цитокинов VEGF, bFGF и повышенная — PDGF, TGF β , MMP-2 [49]. Такие изменения могут приводить к сниженной активности пролиферации и миграции трофобласта.

Снижение интенсивности экспрессии трофобластом молекул локуса *HLA-G*, сопровождающееся изменением секреторной активности клеток плаценты, может являться одним из механизмов нарушения иммунологической толерантности при беременности. Сниженная экспрессия молекулы FasL клетками трофобласта при гестозе приводит к снижению уровня их защиты от цитотоксического действия CD8+ Т-лимфоцитов [54], подверженности трофобласта повреждению NK-клетками и CD8+ Т-лимфоцитами матери, дополнительному снижению инвазивной способности трофобласта и его жизнеспособности. В условиях гипоксии в плаценте при гестозе в нарушение иммунологической толерантности также может вносить вклад снижение уровня экспрессии молекулы CD274 трофобластом, поскольку показано ингибирующее влияние на ее экспрессию сниженного содержания кислорода.

По данным разных авторов, апоптоз в плаценте при гестозе усиливается [9] либо остается неизменным по сравнению с физиологической беременностью, сочетаясь с изменением экспрессии факторов, контролирующих его. Экспрессия в плаценте Fas (CD95) при гестозе снижена, а TRAIL — повышена [49]. Взаимодействие молекул Fas/FasL играет важную роль в ремоделировании спиральных артерий, поэтому зарегистрированное снижение экспрессии Fas в плаценте при гестозе может быть одним из механизмов нарушения ремоделирования артерий матки и недостаточной инвазии. Поскольку участие TRAIL показано преимущественно в защите клеток плаценты от цитотоксического действия лимфоцитов [55], повышение уровня его экспрессии при гестозе может быть компенсаторным механизмом, направленным против повышенной цитотоксической активности лимфоцитов и NK-клеток, отмеченной при данной патологии.

Заключение

Инвазия трофобласта в эндометрий матки опосредована широким спектром молекул, включая интегрины, кадгерин, молекулы клеточной адгезии. Продукция цитокинов трофобластом и экспрессия им адгезионных молекул изменяются в зависимости от типа трофобласта, характера и глубины его проникновения в децидуальную оболочку. Регуляция экспрессии интегринов α_5 , α_1 , α_v , β_3 , молекул локуса *HLA-G*, секреции цитокинов и MMP, как и функциональные характеристики клеток трофобласта, находится под контролем клеток микроокружения, среди которых наибольшее значение имеют клетки иммунной системы матери, локализованные в децидуальной оболочке. Одновременно клетки трофобласта модулируют функции клеток иммунной системы за счет секреции цитокинов и экспрессии поверхностных молекул. Формирование иммунологической толерантности в системе мать—плод во многом определяется экспрессией трофобластом неклассических молекул локуса *HLA-G*, молекул B7-H1, CD200 и FasL, подавлением клетками трофобласта цитотоксической активности NK-клеток и CD8+ Т-лимфоцитов, продукцией трофобластом противовоспалительных цитокинов, привлечением и стимуляцией дифференцировки Т-регуляторных кле-

ток. Нарушение равновесного взаимодействия между клетками трофобласта и клетками иммунной системы матери приводит к развитию патологий беременности, в т.ч. к гестозу. Нарушение экспрессии клетками трофобласта интегринов $\alpha_6\beta_4$, $\alpha_1\beta_1$, E-кадгерина, ICAM-1, а также экспрессии молекул локуса *HLA-G*, изменение продукции цитокинов как клетками трофобласта (IL 10), так и иммунной системы матери (TNF α , IFN γ , IL 1 β , 2, 10, 15) сопровождается нарушением дифференци-

ровки клеток трофобласта, нарушением иммунологической толерантности в системе мать—плод, сниженной защитой клеток трофобласта от цитотоксического действия лимфоцитов матери и развитием локальной воспалительной реакции в зоне маточно-плацентарного контакта.

Работа поддержана грантом Президента РФ № НШ-131.2012.7, грантом РФФИ №13-04-00304 А.

REFERENCES

- Huppertz B. The anatomy of the normal placenta. *J Clin Pathol.* 2008; 61 (12): 1296–302.
- James J.L., Carter A.M., Chamley L.W. Human placentation from nidation to 5 weeks of gestation. Part I: What do we know about formative placental development following implantation? *Placenta.* 2012; 33 (5): 327–34.
- Dolzhirov A.A., Zabolotnaya S.V. *Prikladnaya morfologiya dlya studentov i vrachei: morfologiya posleda cheloveka* [Practical Morphology for Students and Doctors: Morphology of Human Secundines]. Belgorod, 2005. p. 41.
- Fitzgerald J.S., Poehlmann T.G., Schleussner E., Markert U.R. Trophoblast invasion: the role of intracellular cytokine signalling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Hum Reprod Update.* 2008; 14 (4): 335–44.
- Cartwright J.E., Fraser R., Leslie K., Wallace A.E., James J.L. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction.* 2010; 140 (6): 803–13.
- Tapia A., Salamonsen L.A., Manuelpillai U., Dimitriadis E. Leukemia inhibitory factor promotes human first trimester extravillous trophoblast adhesion to extracellular matrix and secretion of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and -2. *Hum Reprod.* 2008; 23 (8): 1724–32.
- Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003; 69 (1): 1–7.
- Mori M., Ishikawa G., Luo S.S., Mishima T., Goto T., Robinson J.M. et al. The cytotrophoblast layer of human chorionic villi becomes thinner but maintains its structural integrity during gestation. *Biol Reprod.* 2007; 76 (1): 164–72.
- Longtine M.S., Chen B., Odibo A.O., Zhong Y., Nelson D.M. Caspase-mediated apoptosis of trophoblasts in term human placental villi is restricted to cytotrophoblasts and absent from the multinucleated syncytiotrophoblast. *Reproduction.* 2012; 143 (1): 107–21.
- Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update.* 2006; 12 (6): 731–46.
- Staun-Ram E., Shalev E. Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005; 3: 56.
- Al-Nasiry S., Spitz B., Hanssens M., Luyten C., Pijnenborg R. Differential effects of inducers of syncytialization and apoptosis on BeWo and JEG-3 choriocarcinoma cells. *Hum Reprod.* 2006; 21 (1): 193–201.
- Silva R., D'Amico G., Hodivala-Dilke K.M., Reynolds L.E. Integrins: the keys to unlocking angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28 (10): 1703–13.
- Ferretti C., Bruni L., Dangles-Marie V., Pecking A.P., Bellet D. Molecular circuits shared by placental and cancer cells, and their implications in the proliferative, invasive and migratory capacities of trophoblasts. *Hum Reprod Update.* 2007; 13 (2): 121–41.
- Kabir-Salmani M., Shiokawa S., Akimoto Y., Sakai K., Iwashita M. The role of $\alpha(5)\beta(1)$ -integrin in the IGF-I-induced migration of extravillous trophoblast cells during the process of implantation. *Mol Hum Reprod.* 2004; 10 (2): 91–7.
- Wallace A.E., Fraser R., Cartwright J.E. Extravillous trophoblast and decidua natural killer cells: a remodelling partnership. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (4): 458–71.
- Wu X., Jin L.P., Yuan M.M., Zhu Y., Wang M.Y., Li D.J. Human first-trimester trophoblast cells recruit CD56brightCD16- NK cells into decidua by way of expressing and secreting of CXCL12/stromal cell-derived factor 1. *J Immunol.* 2005; 175 (1): 61–8.
- Lash G.E., Schiessl B., Kirkley M., Innes B.A., Cooper A., Searle R.F. et al. Expression of angiogenic growth factors by uterine natural killer cells during early pregnancy. *J Leukoc Biol.* 2006; 80 (3): 572–80.
- van Gils J.M., Zwaginga J.J., Hordijk P.L. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J Leukoc Biol.* 2009; 85 (2): 195–204.
- Gomez-Lopez N., Guilbert L.J., Olson D.M. Invasion of the leukocytes into the fetal-maternal interface during pregnancy. *J Leukoc Biol.* 2010; 88 (4): 625–33.
- Cao G., Savani R.C., Fehrenbach M., Lyons C., Zhang L., Coukos G. et al. Involvement of endothelial CD44 during in vivo angiogenesis. *Am J Pathol.* 2006; 169 (1): 325–36.
- Horita H., Kuroda E., Hachisuga T., Kashimura M., Yamashita U. Induction of prostaglandin E2 production by leukemia inhibitory factor promotes migration of first trimester extravillous trophoblast cell line, HTR-8/SVneo. *Hum Reprod.* 2007; 22 (7): 1801–9.
- Straszewski-Chavez S.L., Abrahams V.M., Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocr Rev.* 2005; 26 (7): 877–97.
- Hirota Y., Osuga Y., Hasegawa A., Kodama A., Tajima T., Hamasaki K. et al. Interleukin (IL)-1 β stimulates migration and survival of first-trimester villous cytotrophoblast cells through endometrial epithelial cell-derived IL-8. *Endocrinology.* 2009; 150 (1): 350–6.
- Jaleel M.A., Tsai A.C., Sarkar S., Freedman P.V., Rubin L.P. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) signalling regulates human placental trophoblast cell survival. *Mol Hum Reprod.* 2004; 10 (12): 901–9.
- Fukushima K., Miyamoto S., Tsukimori K., Kobayashi H., Seki H., Takeda S. et al. Tumor necrosis factor and vascular endothelial growth factor induce endothelial integrin repertoires, regulating endovascular differentiation and apoptosis in a human extravillous trophoblast cell line. *Biol Reprod.* 2005; 73 (1): 172–9.
- Forbes K., Westwood M. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *J Endocrinol.* 2010; 207 (1): 1–16.
- Handwerker S., Aronow B. Dynamic changes in gene expression during human trophoblast differentiation. *Recent Prog Horm Res.* 2003; 58: 263–81.
- Leduc K., Bourassa V., Asselin E., Leclerc P., Lafond J., Reyes-Moreno C. Leukemia inhibitory factor regulates differentiation of trophoblastlike BeWo cells through the activation of JAK/STAT and MAPK3/1 MAP kinase-signaling pathways. *Biol Reprod.* 2012; 86 (2): 54.
- Zhou W.H., Du M.R., Dong L., Yu J., Li D.J. Chemokine CXCL12 promotes the cross-talk between trophoblasts and decidual stromal

- cells in human first-trimester pregnancy. *Hum Reprod.* 2008; 23 (12): 2669–79.
31. Prutsch N., Fock V., Haslinger P., Haider S., Fiala C., Pollheimer J. et al. The role of interleukin-1beta in human trophoblast motility. *Placenta.* 2012; 33 (9): 696–703.
 32. Dominguez F., Martinez S., Quinonero A., Loro F., Horcajadas J.A., Pellicer A. et al. CXCL10 and IL-6 induce chemotaxis in human trophoblast cell lines. *Mol Hum Reprod.* 2008; 14 (7): 423–30.
 33. Lash G.E., Otun H.A., Innes B.A., Kirkley M., De Oliveira L., Searle R.F. et al. Interferon-gamma inhibits extravillous trophoblast cell invasion by a mechanism that involves both changes in apoptosis and protease levels. *FASEB J.* 2006; 20 (14): 2512–8.
 34. Paiva P., Salamonsen L.A., Manuelpillai U., Walker C., Tapia A., Wallace E.M. et al. Interleukin-11 promotes migration, but not proliferation, of human trophoblast cells, implying a role in placentation. *Endocrinology.* 2007; 148 (11): 5566–72.
 35. Nagamatsu T., Schust D.J. The immunomodulatory roles of macrophages at the maternal-fetal interface. *Reprod Sci.* 2010; 17 (3): 209–18.
 36. van Mourik M.S., Macklon N.S., Heijnen C.J. Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *J Leukoc Biol.* 2009; 85 (1): 4–19.
 37. Lash G.E., Otun H.A., Innes B.A., Percival K., Searle R.F., Robson S.C. et al. Regulation of extravillous trophoblast invasion by uterine natural killer cells is dependent on gestational age. *Hum Reprod.* 2010; 25 (5): 1137–45.
 38. Murphy S.P., Tayade C., Ashkar A.A., Hatta K., Zhang J., Croy B.A. Interferon gamma in successful pregnancies. *Biol Reprod.* 2009; 80 (5): 848–59.
 39. Laresgoiti-Servitje E., Gomez-Lopez N., Olson D.M. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update.* 2010; 16 (5): 510–24.
 40. Sakaguchi S., Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P., Yamaguchi T. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses? *Int Immunol.* 2009; 21 (10): 1105–11.
 41. Guerin L.R., Prins J.R., Robertson S.A. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? *Hum Reprod Update.* 2009; 15 (5): 517–35.
 42. Carosella E.D., Gregori S., LeMaout J. The tolerogenic interplay(s) among HLA-G, myeloid APCs, and regulatory cells. *Blood.* 2011; 118 (25): 6499–505.
 43. Li C., Houser B.L., Nicotra M.L., Strominger J.L. HLA-G homodimer-induced cytokine secretion through HLA-G receptors on human decidual macrophages and natural killer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (14): 5767–72.
 44. Salamone G., Fraccaroli L., Gori S., Grasso E., Papparini D., Geffner J. et al. Trophoblast cells induce a tolerogenic profile in dendritic cells. *Hum Reprod.* 2012; 27 (9): 2598–606.
 45. Gorkzynski R.M., Lee L., Boudakov I. Augmented Induction of CD4+CD25+ Treg using monoclonal antibodies to CD200R. *Transplantation.* 2005; 79 (9): 1180–3.
 46. Nagamatsu T., Schust D.J., Sugimoto J., Barrier B.F. Human decidual stromal cells suppress cytokine secretion by allogenic CD4+ T cells via PD-1 ligand interactions. *Hum Reprod.* 2009; 24 (12): 3160–71.
 47. Taglauer E.S., Trikhacheva A.S., Slusser J.G., Petroff M.G. Expression and function of PDCD1 at the human maternal-fetal interface. *Biol Reprod.* 2008; 79 (3): 562–9.
 48. D'Addio F., Riella L.V., Mfarrej B.G., Chabtni L., Adams L.T., Yeung M. et al. The link between the PDL1 costimulatory pathway and Th17 in fetomaternal tolerance. *J Immunol.* 2011; 187 (9): 4530–41.
 49. Sokolov D.I., Sel'kov S.A. *Immunologicheskii kontrol' formirovaniya sosudistoi seti platsenty* [Immunological Monitoring of Placenta's Vasculature Formation]. St. Petersburg, Izdatel'stvo N-L, 2012. p. 206.
 50. Harris L.K., Clancy O.H., Myers J.E., Baker P.N. Plasma from women with preeclampsia inhibits trophoblast invasion. *Reprod Sci.* 2009; 16 (11): 1082–90.
 51. Irwin J.C., Suen L.F., Martina N.A., Mark S.P., Giudice L.C. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 1999; 14 (Suppl. 2): 90–6.
 52. Renaud S.J., Macdonald-Goodfellow S.K., Graham C.H. Coordinated regulation of human trophoblast invasiveness by macrophages and interleukin 10. *Biol Reprod.* 2007; 76 (3): 448–54.
 53. Germain S.J., Sacks G.P., Sooranna S.R., Sargent I.L., Redman C.W. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol.* 2007; 178 (9): 5949–56.
 54. Serov V.N. *Gestoz — bolezn' adaptatsii* [Gestational Toxicosis - Adaptation Disease]. Novosibirsk, RIPEL plus, 2001. p. 208.
 55. Spierings D.C., de Vries E.G., Vellenga E., van den Heuvel F.A., Koornstra J.J., Wesseling J. et al. Tissue distribution of the death ligand TRAIL and its receptors. *J Histochem Cytochem.* 2004; 52 (6): 821–31.
 56. Schiessl B., Innes B.A., Bulmer J.N., Otun H.A., Chadwick T.J., Robson S.C. et al. Localization of angiogenic growth factors and their receptors in the human placental bed throughout normal human pregnancy. *Placenta.* 2009; 30 (1): 79–87.
 57. Lomunova M.A., Talaev V.Yu. *Immunologiya — Immunology.* 2007; 28(1): 50–58.
 58. Scaife P.J., Bulmer J.N., Robson S.C., Innes B.A., Searle R.F. Effector activity of decidual CD8+ T lymphocytes in early human pregnancy. *Biol Reprod.* 2006; 75 (4): 562–7.
 59. Chen L.M., Liu B., Zhao H.B., Stone P., Chen Q., Chamley L. IL-6, TNFalpha and TGFbeta promote nonapoptotic trophoblast deportation and subsequently causes endothelial cell activation. *Placenta.* 2010; 31 (1): 75–80.
 60. Ketlinskii S.A., Cimbirtsev A.S. *Tsitokiny* [Cytokines]. St. Petersburg, Foliant, 2008. p. 522.
 61. Hannan N.J., Paiva P., Dimitriadis E., Salamonsen L.A. Models for study of human embryo implantation: choice of cell lines? *Biol Reprod.* 2010; 82 (2): 235–45.
 62. Piao H.L., Wang S.C., Tao Y., Zhu R., Sun C., Fu Q. et al. Cyclosporine A enhances Th2 bias at the maternal-fetal interface in early human pregnancy with aid of the interaction between maternal and fetal cells. *PLoS One.* 2012; 7 (9): e45275.
 63. Wu H.X., Guo P.F., Jin L.P., Liang S.S., Li D.J. Functional regulation of thymic stromal lymphopoietin on proliferation and invasion of trophoblasts in human first-trimester pregnancy. *Hum Reprod.* 2010; 25 (5): 1146–52.
 64. Ochoa-Reparaz J., Rynda A., Ascon M.A., Yang X., Kochetkova I., Riccardi C. et al. IL-13 production by regulatory T cells protects against experimental autoimmune encephalomyelitis independently of autoantigen. *J Immunol.* 2008; 181 (2): 954–68.
 65. Han J., Li L., Hu J., Yu L., Zheng Y., Guo J. et al. Epidermal growth factor stimulates human trophoblast cell migration through Rho A and Rho C activation. *Endocrinology.* 2010; 151 (4): 1732–42.
 66. Andraweera P.H., Dekker G.A., Roberts C.T. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (4): 436–57.
 67. Kalkunte S.S., Mselle T.F., Norris W.E., Wira C.R., Sentman C.L., Sharma S. Vascular endothelial growth factor C facilitates immune tolerance and endovascular activity of human uterine NK cells at the maternal-fetal interface. *J Immunol.* 2009; 182 (7): 4085–92.
 68. Fest S., Aldo P.B., Abrahams V.M., Visintin I., Alvero A., Chen R. et al. Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2007; 57 (1): 55–66.
 69. Jovanovic M., Stefanoska I., Radojic L., Vicovac L. Interleukin-8 (CXCL8) stimulates trophoblast cell migration and invasion by increasing levels of matrix metalloproteinase (MMP)2 and MMP9 and integrins alpha5 and beta1. *Reproduction.* 2010; 139 (4): 789–98.

FOR CORRESPONDENCE

Ailamazyan Eduard Karpovich, PhD, professor, academician of RAMS, Honoured scientist of Russian Federation, Director of FSBI “D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology”, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 3, Mendelevskaya line, St. Petersburg, RF, 199034, tel.: (812) 325-32-20, **e-mail:** iag@ott.ru

Stepanova Ol'ga Igorevna, MD, research scientist of Laboratory of Immunology of FSBI “D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology”, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 3, Mendelevskaya line, St. Petersburg, RF, 199034, tel.: (812) 323-75-45, **e-mail:** alzas@mail.ru

Sel'kov Sergei Alekseevich, PhD, professor, Head of Laboratory of Immunology of FSBI “D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology”, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 3, Mendelevskaya line, St. Petersburg, RF, 199034, tel.: (812) 323-75-45, **e-mail:** selkovsa@mail.ru

Sokolov Dmitrii Igorevich, PhD, leading research scientist of Laboratory of Immunology of FSBI “D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology”, Russian Academy of Medical Sciences.

Address: 3, Mendelevskaya line, St. Petersburg, RF, 199034, tel.: (812) 323-75-45, (812) 328-98-50,
e-mail: falcojugger@yandex.ru